

Robert SHAPIRO

# Les premiers pas de la vie

Article paru dans la revue *Pour la science* n° 359, septembre 2007.

*L'apparition soudaine d'une grande molécule telle que l'ADN ou l'ARN est improbable. En revanche, des petites molécules fonctionnant en réseau ont pu constituer l'ébauche de la vie sur Terre.*

Les découvertes extraordinaires inspirent souvent de grandes déclarations. Ainsi, James Watson, immédiatement après avoir élucidé la structure de l'ADN avec Francis Crick, courut au *Eagle*, le pub local, et y annonça qu'ils avaient découvert le secret de la vie. Rien de moins ! La structure en question – la double hélice – méritait-elle un tel enthousiasme ? Presque, car elle stocke les informations nécessaires au fonctionnement cellulaire dans un langage constitué de quatre éléments chimiques, des nucléotides (A, T, C et G), qui jouent le même rôle que les 26 lettres de notre alphabet.

Ces informations sont stockées dans deux longs brins, chacun imposant la nature de son partenaire grâce à la complémentarité des bases (A et T, C et G). On en déduisit un mécanisme de réplication : les deux brins se séparent et de nouveaux nucléotides s'alignent le long de chacun des brins isolés conformément aux règles de complémentarité puis sont associés, de sorte qu'ils constituent deux nouveaux brins. On obtient deux doubles hélices identiques, un préalable à la division cellulaire.

Une série de découvertes – notamment sur le fonctionnement des cellules – suivit celle de la double hélice, et favorisa les spéculations sur les origines de la vie. Le prix Nobel américain de médecine Hermann Joseph Muller écrivit que le matériel génétique était le « représentant actuel de la première forme de vie ». Selon l'astronome américain Carl Sagan, cette dernière aurait été un « gène primitif nu, vivant librement dans une solution diluée de matière organique ». Cette définition de la vie, une parmi beaucoup d'autres, s'accorde avec celle de la NASA : « la vie est

un système chimique auto-entretenu soumis à une évolution darwinienne ». Dans son livre *Le gène égoïste*, Richard Dawkins précisa cette image de la première entité vivante :

« À un moment donné, une molécule remarquable s'est formée par accident. Elle n'était peut-être pas la plus grande, ni la plus complexe, mais elle avait l'extraordinaire propriété de fabriquer des copies d'elle-même. »

Lorsque Dawkins décrivait cette molécule, nommée réplicateur, il y a 30 ans, l'ADN était le candidat le plus probable pour ce rôle de molécule primordiale. Par la suite, les biologistes proposèrent d'autres réplicateurs possibles, par exemple l'ARN, mais ce modèle de l'origine de la vie présente des failles fondamentales que nous décrirons. Nous privilégions une autre idée qui nous semble plus plausible : des petites molécules simples se seraient assemblées en un réseau de réactions chimiques, un métabolisme primordial. Celui-ci, en croissant, en se diversifiant et en évoluant, aurait conduit aux formes de vie que nous connaissons.

## **Quand l'ARN dominait le monde**

La théorie de l'ADN primordial posa rapidement des problèmes. De fait, la réplication de l'ADN requiert plusieurs protéines, les représentants d'une autre famille de grandes molécules. Les deux types de molécules sont des assemblages linéaires de sous-unités, mais alors que l'ADN est constitué de nucléotides, les protéines sont composées d'acides aminés. Les cellules disposent de 20 acides aminés différents dont les multiples assemblages possibles sont autant de protéines destinées à remplir des tâches variées (enzymes, anticorps...).

Toutefois, les protéines de nos cellules sont construites selon les instructions codées dans l'ADN. Ainsi, l'ADN contient la recette de la fabrication des protéines, mais ces informations ne peuvent pas être extraites ou copiées sans l'aide de protéines. On retrouve la vieille énigme : qui est apparu en premier, la poule ou l'œuf ? Quelle grande molécule est apparue en premier, les protéines ou l'ADN ?

Les biologistes entrevirent une solution quand un nouveau champion attira l'attention : l'ARN. Cette molécule aux talents multiples est, comme l'ADN, une chaîne de nucléotides. Certains ARN sont aussi des supports d'information, par exemple de l'ADN vers les ribosomes (les éléments cellulaires qui construisent les protéines), mais au début des années 1980, on mit au jour les ribozymes, des ARN qui, comme les enzymes protéiques,

ont des propriétés catalytiques. L'énigme de l'œuf et de la poule était résolue : la vie a commencé avec l'apparition d'un premier ARN. En 1986, le biochimiste américain Walter Gilbert, prix Nobel de chimie, imaginait « un monde à ARN, ne contenant que des ARN qui œuvraient à leur propre synthèse à partir d'une soupe de nucléotides ». Selon ce scénario, le premier ARN autorépliquant, issu de la matière minérale, effectuait les différentes fonctions qu'exécutent désormais l'ADN, les ARN et les protéines.

Plusieurs indices ont étayé cette hypothèse d'un monde à ARN apparu avant les protéines et l'ADN. Par exemple, de nombreuses petites molécules nommées cofacteurs sont indispensables dans certaines réactions catalysées par des enzymes protéiques. Or ces cofacteurs contiennent souvent un nucléotide d'ARN sans fonction manifeste. On a vu dans ces structures des « molécules fossiles », des vestiges du temps où l'ARN dominait le monde biochimique.

Cependant, si ces fossiles indiquent que des ARN ont précédé l'ADN et les protéines, ils ne fournissent aucune information sur l'origine de la vie elle-même, qui a peut-être connu d'autres étapes avant le monde à ARN. Les biologistes utilisent souvent la même expression de « monde à ARN », pour désigner les deux idées, celle où des « ARN primordiaux » ont participé à l'émergence de la vie et celle où l'ARN est simplement apparu avant l'ADN et les protéines, sans être la première « trace » de vie.

## **La soupière est vide**

Toutefois, l'hypothèse de l'ARN primordial se heurte à la question de l'apparition de ce premier ARN autorépliquant. En effet, les éléments de l'ARN, les nucléotides, sont des molécules complexes. Chacune est constituée d'un sucre, d'un phosphate et d'une base azotée. Un nucléotide d'ARN contient ainsi neuf ou dix atomes de carbone, de nombreux atomes d'azote et d'oxygène et un de phosphore, tous agencés selon un motif précis en trois dimensions. Or les possibilités d'assemblages sont nombreuses et l'on peut imaginer des milliers de nucléotides différents – et plausibles – qui pourraient se substituer aux nucléotides connus. Ce nombre est lui-même bien inférieur aux millions de molécules organiques stables de taille similaire, qui ne sont pas des nucléotides. L'apparition d'un nucléotide est donc très improbable.

Néanmoins, les partisans de l'apparition spontanée de nucléotides ont été confortés par l'expérience de Stanley Miller, en 1953. En appliquant

une étincelle électrique à un mélange de gaz simples censés représenter l'atmosphère de la Terre primitive, il créa des acides aminés. En outre, on a aussi identifié des acides aminés parmi les composants de la météorite Murchison, tombée en Australie en 1969. La nature est généreuse et fournit assez facilement ces molécules. En extrapolant ces résultats, certains ont imaginé que toutes les molécules du vivant pouvaient apparaître dans des conditions similaires à celles de l'expérience de Miller et étaient présentes dans des météorites et d'autres corps extraterrestres. Ce n'est pas le cas.

Les acides aminés sont bien moins complexes que les nucléotides. Ils se caractérisent par un groupe aminé (un atome d'azote et deux d'hydrogène) et un groupe carboxyle (un atome de carbone, deux d'oxygène et un d'hydrogène), tous deux liés au même atome de carbone, par ailleurs lié à deux autres atomes. Parmi les 20 acides aminés constitutifs des protéines naturelles, le plus simple ne contient que deux atomes de carbone et 17 en ont moins de sept. Les acides aminés et les autres substances notables produites dans l'expérience de Miller n'en avaient pas plus de trois. En revanche, aucun nucléotide n'a été détecté dans les produits d'expériences de décharge électrique ou dans une météorite. On peut ainsi créer de petites molécules organiques, mais aucun nucléotide. Pour sauver le concept de l'ARN primordial, des biologistes ont développé la synthèse prébiotique : il s'agit de montrer que l'ARN et ses composants peuvent être fabriqués au terme d'une série de réactions soigneusement contrôlées mettant en jeu des molécules simples. Cependant, dans leurs travaux, les tenants de cette école utilisent des éléments purs, souvent en grande quantité et dans des proportions idéales. Ce faisant, ils ne reproduisent pas les conditions qui régnaient sur la Terre avant l'apparition de la vie, par exemple la compétition entre molécules pour réagir avec une autre.

### *L'ARN primordial n'est pas mort*

Bien que plusieurs biologistes annoncent la mort de l'hypothèse de l'ARN primordial en raison de la très faible probabilité de l'événement, plusieurs travaux soutiennent ce scénario. En outre, les tenants du modèle du métabolisme primordial ont encore plusieurs problèmes à résoudre.

D'abord, la plupart des molécules organiques qui réagissent en présence d'énergie (de la lumière ou de la chaleur) deviennent le plus souvent un goudron plus propre à recouvrir les routes qu'à être le creuset

de la vie. Autre difficulté : les molécules assez réactives pour participer à une réaction métabolique sont tout aussi promptes à se décomposer.

Comme d'autres équipes, nous étudions comment l'ARN a pu apparaître. Le sucre ribose (le R de ARN) peut nous éclairer sur la façon dont un problème « insoluble » peut devenir un problème « pas encore résolu ». Cette molécule est longtemps restée inaccessible à la synthèse prébiotique (des réactions qui ont lieu dans des mélanges de molécules qui ont probablement existé sur une Terre primitive), car elle contient un groupe carbonyle (un atome de carbone relié par une double liaison à un atome d'oxygène). Ce groupe confère à la molécule qui le contient à la fois une bonne réactivité (pour participer à un métabolisme) et une mauvaise réactivité (pour former des goudrons). Stanley Miller en avait conclu qu'il fallait écarter le ribose et les autres sucres de la liste des molécules prébiotiques. Aussi ces molécules ne pouvaient être incluses dans le premier matériel génétique.

Toutefois, pour être bonnes, les soupes prébiotiques doivent mijoter dans des récipients appropriés. Un exemple a été mis en évidence dans la Vallée de la mort, en Californie. Dans une telle vallée primordiale, l'environnement était alternativement sec et humide, riche en molécules organiques venues d'ailleurs et de composés minéraux contenant du bore. Pourquoi du bore ? Parce qu'il stabilise les sucres tel le ribose ? Mieux, dans un mélange de borate (un oxyde de bore) et de molécules organiques apportées par des météorites que l'on éclaire avec de la lumière, des quantités notables de ribose se forment à partir du formaldéhyde et se maintiennent.

Qu'une simple solution puisse résoudre un problème dit insoluble ne signifie pas que l'ARN fut la première forme de vie. Mais cela impose de réfléchir quand on nous déconseille des voies de recherches où certaines difficultés semblent insurmontables.

Steven Benner, Institut Westheimer, Gainesville.

## La synthèse prébiotique

Cette façon de procéder s'apparente à un joueur de golf qui, ayant achevé ses 18 trous, suppose que la balle aurait pu effectuer le parcours seule. Son raisonnement est le suivant : il montre qu'un événement est

possible et suppose qu'une certaine combinaison de forces naturelles (séismes, vents, tornades et inondations par exemple) peut produire le même résultat, pourvu qu'on lui laisse suffisamment de temps. De même, l'apparition spontanée d'un ARN ne violerait aucune loi physique, même si la probabilité de ce phénomène est faible.

Certains chimistes ont proposé qu'un réplicateur plus simple, semblable à l'ARN et doté des mêmes propriétés catalytiques, serait d'abord apparu et aurait proliféré dans un « monde de pré-ARN ». Cependant, aucune trace de cette hypothétique molécule primitive n'a été découverte.

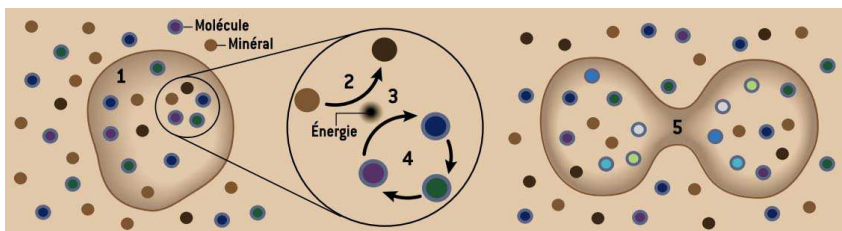
L'idée d'ARN primordiaux est mise à mal par d'autres difficultés. En effet, quand bien même des éléments appropriés, qu'il s'agisse de nucléotides ou d'un équivalent plus simple, seraient apparus spontanément dans une soupe primordiale, leur assemblage en un réplicateur est encore plus improbable. En effet, la soupe d'éléments contenait sans doute, outre ceux nécessaires à l'élaboration du réplicateur, des quantités d'autres molécules dont l'insertion dans un tel réplicateur en cours de fabrication l'aurait rendu défectueux. L'élément parasite le plus simple aurait été un terminateur, un composant empêchant la croissance de la chaîne des éléments du réplicateur. Dans une nature indifférente, les éléments s'associent au hasard, produisant une quantité de chaînes diverses, souvent trop courtes et donc dépourvues des fonctions de réplicateur et de catalyseur. La probabilité de succès de ce processus est si infime que sa réalité n'importe où dans l'Univers, même une seule fois, est unimaginable.

Le médecin belge et prix Nobel de médecine Christian de Duve a proposé de rejeter « des improbabilités si incommensurables qu'elles ne peuvent être qualifiées que de miracles, des phénomènes qui ne sont pas du ressort de la recherche scientifique ». L'ADN, l'ARN, les protéines et les autres molécules élaborées n'ont donc pas participé à l'origine de la vie. En revanche, on peut imaginer d'autres scénarios avec, cette fois, des molécules petites.

Ces nouvelles hypothèses sont fondées sur une définition thermodynamique, et non génétique, de la vie, proposée par Carl Sagan : est vivante une région dont l'ordre augmente (son entropie diminue) de façon cyclique grâce à un flux d'énergie. Si les différentes propositions de ce type pour l'origine de la vie se distinguent par des détails, on peut néanmoins identifier des conditions communes.

## Un métabolisme primordial sous conditions

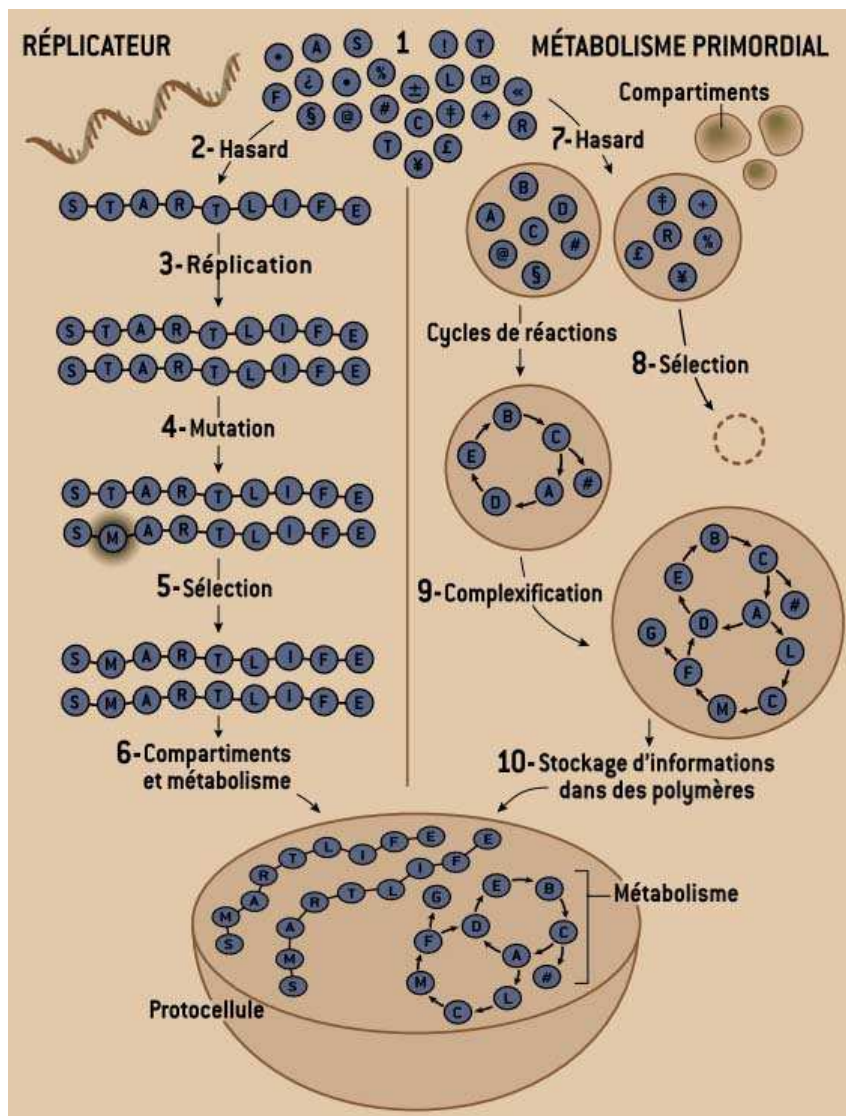
Au moins cinq conditions doivent être remplies pour qu'une forme de vie (la création d'un ordre local grâce à des réactions chimiques alimentées par un flux d'énergie) émerge de petites molécules. Une frontière sépare la région vivante de l'environnement non vivant (1). Une source d'énergie est disponible, représentée ici par un minéral (en bleu), et participe à une réaction produisant de l'énergie (2). Celle-ci alimente une réaction chimique couplée (3). Un réseau de réactions chimiques se forme et se complexifie de façon à s'adapter et à évoluer (4). Enfin, le flux de matière qui alimente le réseau de réactions est supérieur au flux des pertes, de sorte que les compartiments croissent et se divisent (5). Aucune molécule de stockage d'information, tels l'ARN ou l'ADN, n'est nécessaire.



## Réplicateur *versus* métabolisme

On distingue deux grandes familles de théories scientifiques relatives à l'origine de la vie : celle du réplicateur primordial (colonne de gauche) et celle du métabolisme primordial (colonne de droite). Les deux types de scénarios sont fondés sur l'existence de molécules (en marron) formées par des processus chimiques non biologiques (1). Dans le système du réplicateur primordial, certaines de ces molécules s'assemblent en une chaîne (peut-être une espèce d'ARN) capable de se reproduire (2). La molécule fabrique de nombreuses copies d'elle-même (3), dont certaines sont parfois des versions mutantes, qui sont également capables de se répliquer (4). Les réplicateurs mutés qui sont mieux adaptés à l'environnement supplantent les versions antérieures (5). Au final, ce processus évolutif conduit au développement de compartiments et de réactions métaboliques utiles (6). Le système du métabolisme primordial commence avec la formation spontanée de compartiments (7) dont certains renferment des mélanges de composés (8). Ces derniers

établissent progressivement des cycles de réactions qui peu à peu deviennent de plus en plus complexes (9) jusqu'à l'invention du stockage d'information sous la forme de polymères (10).



## La vie avec des petites molécules

D'abord, une frontière entre le vivant et le non-vivant est nécessaire. En effet, la vie se caractérise par un haut degré d'organisation, bien que la seconde loi de la thermodynamique stipule que l'Univers évolue dans le sens d'une augmentation du désordre ou de l'entropie. Cependant, cette loi n'est pas violée quand l'entropie diminue dans une région limitée en même temps qu'elle augmente, de façon plus importante, en dehors. Lorsque des cellules vivantes croissent et se multiplient, elles convertissent de l'énergie chimique ou du rayonnement en chaleur. La chaleur libérée augmente l'entropie de l'environnement et compense la diminution à l'intérieur des cellules. La frontière maintient cette division du monde en poches de vie et en environnement non vivant, où elles doivent puiser de quoi s'entretenir.

Aujourd'hui, des membranes cellulaires complexes séparent les cellules vivantes de leur environnement. Au commencement de la vie, un élément physique a probablement joué le même rôle. Cette idée est étayée par la découverte de structures semblables à des membranes dans des météorites. D'autres observations ont mis en évidence des frontières naturelles que la vie actuelle n'utilise plus, tels des membranes de sulfure de fer (des surfaces minérales qui isolent des molécules de leur environnement grâce à des interactions électrostatiques), des petites mares et des aérosols.

Le deuxième prérequis est une source d'énergie qui alimente le processus d'organisation. Nous consommons des sucres et des graisses dont nous extrayons de l'énergie pour nous maintenir en vie en les combinant à l'oxygène que nous inhalons. En revanche, certains micro-organismes peuvent utiliser des minéraux. Dans les deux cas, les transformations sont des oxydoréductions. Elles consistent à transférer des électrons d'une substance riche en électrons (elle est réduite) à une autre pauvre en électrons (elle est oxydée).

Les plantes captent directement l'énergie solaire et l'adaptent aux fonctions de la vie. Dans des circonstances particulières, des cellules utilisent par exemple les différences d'acidité de part et d'autre d'une membrane. Cependant, d'autres sources, telles que la radioactivité et de brusques variations de température, pourraient être exploitées par la vie dans d'autres endroits de l'Univers.

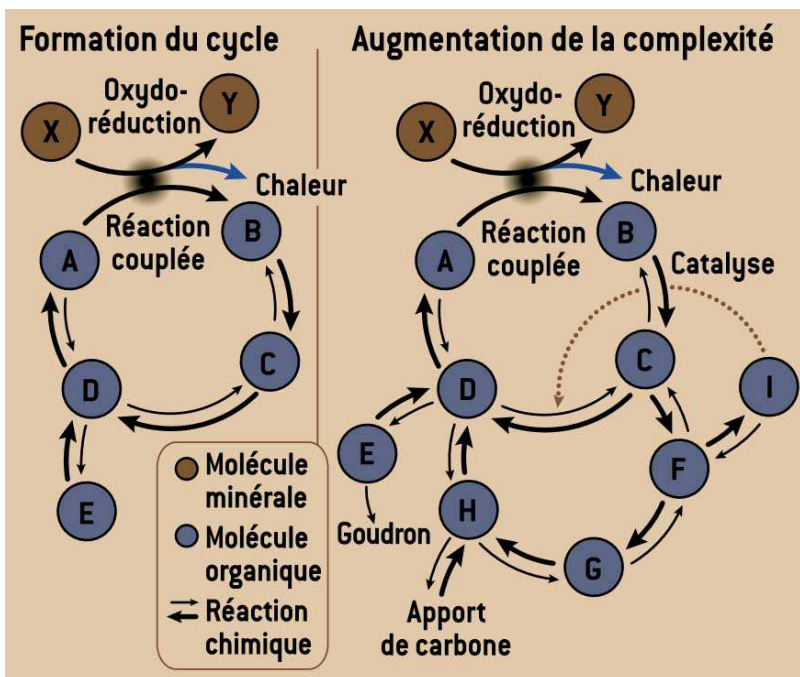
Autre condition, un mécanisme de couplage doit relier la libération d'énergie au processus d'organisation qui produit et maintient la vie. Ainsi, de l'énergie est libérée quand on brûle de l'essence dans les cylindres d'une voiture, mais le véhicule ne se déplace que lorsque cette énergie est utilisée pour faire tourner les roues. Une connexion mécanique, un couplage, est indispensable. De même, notre organisme dégrade quotidiennement plusieurs kilogrammes d'un nucléotide nommé ATP (continuellement recyclé). L'énergie libérée par ces réactions alimente les processus biochimiques cellulaires qui sinon fonctionneraient trop lentement, voire pas du tout. Le couplage existe lorsque les réactions partagent un intermédiaire commun, le processus étant accéléré par une enzyme. L'une des hypothèses de la théorie des petites molécules stipule que des réactions couplées et des catalyseurs primitifs suffisants pour l'apparition de la vie existent dans la nature.

## **Adaptation et évolution**

Ensuite, ces réactions couplées doivent s'associer et former un réseau chimique – un métabolisme primordial – qui s'adapte et évolue. Nous touchons au cœur du problème. Imaginons, par exemple, qu'une réaction d'oxydoréduction d'une substance minérale naturelle autorise la conversion d'un composé chimique organique A en un autre B, à l'intérieur d'un compartiment. Cette transformation clé est une réaction d'alimentation qui constitue le moteur du processus d'organisation. Si B se reconvertit simplement en A (et retransmet donc l'énergie captée) ou s'échappe du compartiment, l'organisation du processus n'augmente pas. En revanche, dans le cas d'une voie chimique reconvertissant B en A en plusieurs étapes (B est converti en C, puis en D et enfin en A), les réactions successives continuent de fonctionner, car elles réapprovisionnent le système en A et extraient en continu l'énergie de la substance minérale *via* la réaction couplée.

## **L'évolution des réseaux chimiques**

L'hypothèse du métabolisme primordial nécessite la formation d'un réseau de réactions chimiques, qui devient de plus en plus complexe pour s'adapter à l'environnement.



## FORMATION DU CYCLE

Une source d'énergie (ici, une réaction d'oxydo-réduction qui convertit un minéral X en un minéral Y) est couplée à une réaction où la molécule organique A est transformée en molécule B grâce à l'énergie fournie, les pertes étant sous forme de chaleur. D'autres réactions (B donne C, C donne D...) forment un cycle qui revient à A. Des réactions où interviennent des espèces moléculaires étrangères au cycle (E) augmentent le flux de matière dans le cycle.

## AUGMENTATION DE LA COMPLEXITÉ

Quand une modification des conditions empêche une réaction du cycle (par exemple la transformation de C en D), d'autres voies sont explorées. Ici, le système transforme C en D par l'intermédiaire des composés F, G et H. Une autre solution serait l'incorporation dans le réseau d'un catalyseur (I) qui débloquerait la transformation de C en D (la ligne bleue en pointillés). Pour survivre, le système extrait des matières carbonées de l'environnement plus vite qu'il n'en perd par diffusion et par des réactions secondaires, telle la formation de goudrons.

On peut aussi imaginer des bifurcations, par exemple des molécules D se transformant réversiblement en un autre composé chimique E, situé en dehors du cycle ABCD. Le fonctionnement du cycle favorise la conversion de E en D, ce qui conduit à une entrée de matière dans le cycle et à une augmentation de la libération d'énergie au niveau de la réaction d'alimentation.

Un cycle pourrait également s'adapter à des changements de conditions. Ainsi, quand une modification de l'acidité ou d'une autre condition environnementale empêche une étape de la voie conduisant de B à A, la matière « reviendrait » en arrière jusqu'à ce qu'elle trouve une autre voie. Une accumulation de tels changements transformerait le cycle d'origine et le rendrait plus complexe. Cette exploration de type « essais et erreurs » du paysage chimique a également pu recruter des éléments qui, en catalysant des étapes importantes du cycle, augmentent le rendement de l'utilisation de la source d'énergie par le réseau de réactions chimiques.

Enfin, la dernière condition nécessaire à un scénario d'une vie surgie de petites molécules est la croissance et la reproduction du réseau. Pour survivre et croître, le réseau doit gagner de la matière plus vite qu'il n'en perd. Or les « fuites » sont diverses. Ainsi, la diffusion de molécules du réseau vers l'extérieur du compartiment est favorisée par l'entropie. En outre, des réactions secondaires peuvent produire des gaz qui s'échappent ou forment des goudrons qui précipitent dans la solution : devenues insolubles, ces molécules sont inutilisables par le métabolisme primordial. Que l'ensemble de ces déficits surpasse l'acquisition de matière par le réseau, et ce dernier s'éteint. L'épuisement du combustible externe aurait le même effet. On peut imaginer, sur la Terre primitive, une situation où ont eu lieu de nombreux départs de vie de ce type, faisant intervenir maintes réactions d'alimentation et sources d'énergie externes différentes. Finalement, l'une d'elles, particulièrement robuste, se serait installée et maintenue.

Plusieurs systèmes de reproduction sont possibles. Par exemple, un réseau enfermé dans une membrane lipidique peut, quand il est suffisamment grand, être dédoublé quand la vésicule se divise sous l'action de forces physiques. Freeman Dyson, de l'Institut d'études avancées, à Princeton, a décrit un tel système qu'il qualifie de « monde de sacs-poubelle », par opposition au bel ordonnancement du « monde à ARN ». Autre mode de division possible : un système qui fonctionne dans un compartiment à l'intérieur d'un minéral peut déborder dans d'autres compartiments adjacents. Quel que soit le mécanisme, cette dispersion en

unités séparées protège le système d'une destruction par un quelconque événement local. Dès que des unités indépendantes ont été établies, elles ont évolué de différentes façons et sont entrées en compétition pour les matières premières. D'une vie apparue à partir de matières non vivantes, nous serions passés à une vie qui s'adapte à son environnement par évolution darwinienne.

Les hypothèses sur l'origine de la vie par un « métabolisme primordial » ne recourent à aucun mécanisme d'hérédité. En d'autres termes, aucune molécule ne duplique ni ne transmet les informations qu'elle stocke. Cependant, un ensemble de petits éléments détient les mêmes informations qu'une liste qui décrit ces mêmes éléments. Par exemple, une liste de courses contient les mêmes informations que lesdites courses une fois achetées. Doron Lancet, de l'Institut Weizmann à Rehovot, en Israël, nomme « génome compositionnel » l'hérédité stockée dans de petites molécules au lieu de listes telles que l'ADN et l'ARN.

## **Vers une validation expérimentale**

Nous avons vu que l'hypothèse du métabolisme primordial pour l'origine de la vie exige que la nature remplisse plusieurs conditions (un compartiment, une source d'énergie externe et couplée à une réaction d'alimentation, un réseau chimique incluant cette réaction et un mécanisme simple de reproduction). Ces besoins sont accessibles dans la nature et notablement plus probables que les voies de synthèse à étapes multiples nécessaires pour former un réplicateur.

De nombreux articles théoriques ont proposé des schémas particuliers de métabolisme primordial, mais peu de travaux expérimentaux les étayaient. En outre, ceux dont les résultats ont été publiés montrent seulement que certaines étapes d'un cycle sont plausibles. Ainsi, Günter Wächtershauser et ses collègues de l'Université technique de Munich ont recréé certaines parties d'un cycle *via* la combinaison et la séparation d'acides aminés en présence de sulfures de métaux en guise de catalyseurs. La force motrice énergétique de ces transformations est l'oxydation du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone. Cependant, ils n'ont pas encore obtenu de cycle complet se maintenant seul et évoluant. Or une telle démonstration serait nécessaire pour valider la théorie du métabolisme primordial.

La principale tâche est l'identification des réactions d'alimentation, c'est-à-dire les transformations de petites molécules (A en B dans

l'exemple qui précède) qui sont couplées à une source d'énergie externe abondante, telle l'oxydation du monoxyde de carbone ou d'un autre minéral. Une fois une réaction d'alimentation plausible identifiée, le reste du système n'a pas besoin d'être spécifié à l'avance. Les éléments de la réaction d'alimentation, y compris la source d'énergie, pourraient être mis en présence d'autres petites molécules normalement produites par des processus naturels – et censées avoir été abondantes sur la Terre primitive. Dans cette soupe primordiale, la mise en place d'un réseau se traduirait par la modification des quantités de certains composants, notamment ceux réquisitionnés par le métabolisme naissant. Dans de telles expériences, les défaillances seraient faciles à identifier. Ainsi, l'énergie pourrait se dissiper sans que les quantités d'autres composés chimiques ne changent, ou bien les substances chimiques pourraient être converties en goudrons.

## **Probablement moins seuls**

Précisons qu'un succès ne signifierait pas que les étapes mises en évidence sont celles qui ont conduit à la vie sur la Terre primitive, car les voies d'apparition de la vie sont nombreuses et dictées par l'environnement, mais le principe général serait démontré et ouvrirait la voie à d'autres travaux. Ajoutons que l'hypothèse du métabolisme primordial ne plaide pas pour une origine de la vie unique. En effet, des origines multiples, sur la Terre ou ailleurs, semblent plus compatibles avec ce scénario.

L'élucidation des premières étapes de l'apparition de la vie ne révélerait pas les événements spécifiques qui ont abouti aux organismes actuels fondés sur le système ADN/ARN/protéines. Néanmoins, puisque l'évolution n'anticipe pas les événements futurs, nous pouvons penser que les nucléotides sont d'abord apparus dans le métabolisme pour servir à une autre fin que celle de support de l'information, peut-être pour le stockage d'énergie chimique (le nucléotide ATP remplit encore cette fonction). Un événement fortuit a pu décider de l'assemblage de nucléotides en un ARN. Le rôle le plus important de l'ARN moderne est la formation, au sein des ribosomes, de liaisons entre les acides aminés des protéines. Les premiers ARN ont pu faire de même, mais sans aucune préférence pour des acides aminés particuliers. De nombreuses étapes ultérieures dans l'évolution ont ensuite été nécessaires pour « inventer » les mécanismes élaborés de la réplication et de la synthèse de protéines que nous observons aujourd'hui.

Le scénario du métabolisme primordial explique également pourquoi tous les acides aminés, qui sont aussi des molécules chirales (non superposables à leur image dans un miroir), sont de la série L (par opposition à la série D). Imaginons que la réaction couplée d'alimentation du cycle soit sélective en faveur d'un seul des deux énantiomères (les deux formes L et D) d'un composé chimique A ; le produit B et d'autres acteurs du cycle seraient alors aussi présents sous cette forme. La sélection des molécules d'une réaction du cycle se répercute sur les autres et rendrait une des formes obligatoire et donc dominante.

Si l'hypothèse du métabolisme primordial se confirmait, nos idées quant à la place de la vie dans l'Univers changeraient. D'une origine de la vie hautement improbable, telle qu'elle est proposée par le scénario de l'ARN primordial, on peut déduire que nous sommes seuls dans l'Univers. En revanche, selon le biologiste Stuart Kauffman, si l'alternative des petites molécules est vraie :

« La vie est notablement plus probable que nous ne l'avons supposé. Non seulement nous sommes chez nous dans l'Univers, mais il est beaucoup plus probable que nous le partagions avec des compagnons inconnus. »

Robert Shapiro  
professeur de chimie à l'Université de New York.

G. JOYCE et L. ORGEL, *Progress toward understanding the origin of the RNA world*, in *The RNA World*, 3<sup>e</sup> Edition, pp. 23-56, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006.

L. ORGEL, *Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world*, in *Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 39, pp. 99-123, 2004.

Robert Shapiro was born on November 28, 1935 in New York City. Professor Emeritus and Senior Research Scientist in the Department of Chemistry at New York University. He is author or co-author of over 125 publications, primarily in the area of DNA chemistry, and in the origin of life. In particular, he and his co-workers have studied the ways in which environmental chemicals can damage our hereditary material, causing changes that can lead to mutations and cancer. His research has been supported by numerous grants from the National Institutes of Health, Department of Energy, National Science Foundation and other organizations.

Further details can be found at the following website: <<http://www.robertshapiro.org/>>

Shapiro, R (2006)

"Small Molecule Interactions Were Central to the Origin of Life", *Quarterly Review of Biology*, 81, 105-125.

Shapiro, R. (2007)

"A Simpler Origin for Life", *Scientific American*, 296, June, 46-53.

Robert Shapiro

# A Simpler Origin for Life

Scientific American n°296, June 2007.

*The sudden appearance of a large self-copying molecule such as RNA was exceedingly improbable. Energy-driven networks of small molecules afford better odds as the initiators of life.*

Extraordinary discoveries inspire extraordinary claims. Thus James Watson reported that, immediately after they had uncovered the structure of DNA, Francis Crick “winged into the Eagle (pub) to tell everyone within hearing that we had discovered the secret of life”. Their structure – an elegant double helix – almost merited such enthusiasm. Its proportions permitted information storage in a language in which four chemicals, called bases, played the same role as twenty six letters do in the English language.

Further, the information was stored in two long chains, each of which specified the contents of its partner. This arrangement suggested a mechanism for reproduction, that was subsequently illustrated in many biochemistry texts, as well as on a tie that my wife bought for me at a crafts fair: The two strands of the DNA double helix parted company. As they did so, new DNA building blocks, called nucleotides, lined up along the separated strands and linked up. Two double helices now existed in place of one, each a replica of the original.

The Watson-Crick structure triggered an avalanche of discoveries about the way in which living cells function today. These insights also stimulated speculations about life's origins. Nobel Laureate H. J. Muller wrote that the gene material was “living material, the present-day representative of the first life”, which Carl Sagan visualized as “a primitive free-living naked gene situated in a dilute solution of organic matter”. In this context, “organic” specifies material containing bound carbon atoms. Organic chemistry, a subject sometimes feared by pre-medical students, is the chemistry of carbon compounds, both those present in life and those playing no part in life. Many different definitions of life have been

proposed. Muller's remark would be in accord with what has been called the NASA definition of life: Life is a self-sustained chemical system capable of undergoing Darwinian evolution.

Richard Dawkins elaborated on this image of the earliest living entity in his book *The Selfish Gene*: "At some point a particularly remarkable molecule was formed by accident. We will call it the *Replicator*. It may not have been the biggest or the most complex molecule around, but it had the extraordinary property of being able to create copies of itself". When Dawkins wrote these words 30 years ago, DNA was the most likely candidate for this role. As we shall see, several other replicators have now been suggested.

## **When RNA Ruled the World**

Unfortunately, complications soon set in. DNA replication cannot proceed without the assistance of a number of proteins – members of a family of large molecules that are chemically very different from DNA. Proteins, like DNA, are constructed by linking subunits, amino acids in this case, together to form a long chain. Cells employ twenty of these building blocks in the proteins that they make, affording a variety of products capable of performing many different tasks – proteins are the handymen of the living cell. Their most famous subclass, the enzymes, act as expeditors, speeding up chemical processes that would otherwise take place too slowly to be of use to life.

The above account brings to mind the old riddle: Which came first, the chicken or the egg? DNA holds the recipe for protein construction. Yet that information cannot be retrieved or copied without the assistance of proteins. Which large molecule, then, appeared first in getting life started – proteins (the chicken) or DNA (the egg)?

A possible solution appeared when attention shifted to a new champion – RNA. This versatile class of molecule is, like DNA, assembled of nucleotide building blocks, but plays many roles in our cells. Certain RNAs ferry information from DNA to structures (which themselves are largely built of other kinds of RNA) that construct proteins. In carrying out its various duties, RNA can take on the form of a double helix that resembles DNA, or of a folded single strand, much like a protein. In 2006 the Nobel prizes in both chemistry and medicine were awarded for discoveries concerning the role of RNA in editing and censoring DNA

instructions. Warren E. Leary could write in the *New York Times* that RNA “is swiftly emerging from the shadows of its better-known cousin DNA”.

For many scientists in the origin-of-life field, those shadows had lifted two decades earlier with the discovery of ribozymes, enzyme-like substances made of RNA. A simple solution to the chicken-and-egg riddle now appeared to fall into place: Life began with the appearance of the first RNA molecule. In a germinal 1986 article, Nobel Laureate Walter Gilbert of Harvard University wrote in the journal *Nature*: “One can contemplate an RNA world, containing only RNA molecules that serve to catalyze the synthesis of themselves & The first step of evolution proceeds then by RNA molecules performing the catalytic activities necessary to assemble themselves from a nucleotide soup”. In this vision, the first self-replicating RNA that emerged from non-living matter carried out the functions now executed by RNA, DNA and proteins.

A number of additional clues seemed to support the idea that RNA appeared before proteins and DNA in the evolution of life. Many small molecules, called cofactors, play a necessary role in enzyme-catalyzed reactions. These cofactors often carry an attached RNA nucleotide with no obvious function. These structures have been considered “molecular fossils”, relics descended from the time when RNA alone, without DNA or proteins, ruled the biochemical world. In addition, chemists have been able to synthesize new ribozymes that display a variety of enzyme-like activities. Many scientists found the idea of an organism that relied on ribozymes, rather than protein enzymes, very attractive.

The hypothesis that life began with RNA was presented as a likely reality, rather than a speculation, in journals, textbooks and the media. Yet the clues I have cited only support the weaker conclusion that RNA preceded DNA and proteins; they provide no information about the origin of life, which may have involved stages prior to the RNA world in which other living entities ruled supreme. Just the same, and despite the difficulties that I will discuss in the next section, perhaps two-thirds of scientists publishing in the origin-of life field (as judged by a count of papers published in 2006 in the journal *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*) still support the idea that life began with the spontaneous formation of RNA or a related self-copying molecule. Confusingly, researchers use the term “RNA World” to refer to both the strong and the weak claims about RNA’s role prior to DNA and proteins. Here, I will use the term “RNA first” for the strong claim that RNA was involved in the origin of life.

## The Soup Kettle is Empty

The attractive features of RNA World prompted Gerald Joyce of the Scripps Research Institute and Leslie Orgel of the Salk Institute to picture it as “the molecular biologist's dream” within a volume devoted to that topic. They also used the term “the prebiotic chemist's nightmare” to describe another part of the picture: How did that first self-replicating RNA arise? Enormous obstacles block Gilbert's picture of the origin of life, sufficient to provoke another Nobelist, Christian De Duve of Rockefeller University, to ask rhetorically, “Did God make RNA?”

RNA's building blocks, nucleotides, are complex substances as organic molecules go. They each contain a sugar, a phosphate and one of four nitrogen-containing bases as sub-subunits. Thus, each RNA nucleotide contains 9 or 10 carbon atoms, numerous nitrogen and oxygen atoms and the phosphate group, all connected in a precise three-dimensional pattern. Many alternative ways exist for making those connections, yielding thousands of plausible nucleotides that could readily join in place of the standard ones but that are not represented in RNA. That number is itself dwarfed by the hundreds of thousands to millions of stable organic molecules of similar size that are not nucleotides.

The RNA nucleotides are familiar to chemists because of their abundance in life and their resulting commercial availability. In a form of molecular vitalism, some scientists have presumed that nature has an innate tendency to produce life's building blocks preferentially, rather than the hordes of other molecules that can also be derived from the rules of organic chemistry. This idea drew inspiration from a well known experiment published in 1953 by Stanley Miller. He applied a spark discharge to a mixture of simple gases that were then thought to represent the atmosphere of the early Earth. Two amino acids of the set of 20 used to construct proteins were formed in significant quantities, with others from that set present in small amounts. (A description of the Miller experiment and the chemical structures of an amino acid and a nucleotide can be found in “The Origin of Life on the Earth”, by L. E. Orgel; *Scientific American*, October 1994.) In addition, more than 80 different amino acids, some present and others absent from living systems, have been identified as components of the Murchison meteorite, which fell in Australia in 1969. Nature has apparently been generous in providing a supply of these particular building blocks. By extrapolation of these results, some writers have presumed that *all* of life's building could be formed with ease in

Miller-type experiments and were present in meteorites and other extraterrestrial bodies. This is not the case.

A careful examination of the results of the analysis of several meteorites led the scientists who conducted the work to a different conclusion: inanimate nature has a bias toward the formation of molecules made of fewer rather than greater numbers of carbon atoms, and thus shows no partiality in favor of creating the building blocks of our kind of life. (When larger carbon-containing molecules are produced, they tend to be insoluble, hydrogen-poor substances that organic chemists call tars.) I have observed a similar pattern in the results of many spark discharge experiments.

Amino acids, such as those produced or found in these experiments, are far less complex than nucleotides. Their defining features are an amino group (a nitrogen and two hydrogens) and a carboxylic acid group (a carbon, two oxygens and a hydrogen) both attached to the same carbon. The simplest of the 20 used to build natural proteins contains only two carbon atoms. Seventeen of the set contain six or fewer carbons. The amino acids and other substances that were prominent in the Miller experiment contained two and three carbon atoms. By contrast, no nucleotides of any kind have been reported as products of spark discharge experiments or in studies of meteorites, nor have the smaller units (nucleosides) that contain a sugar and base but lack the phosphate.

To rescue the RNA-first concept from this otherwise lethal defect, its advocates have created a discipline called prebiotic synthesis. They have attempted to show that RNA and its components can be prepared in their laboratories in a sequence of carefully controlled reactions, normally carried out in water at temperatures observed on Earth. Such a sequence would start usually with compounds of carbon that had been produced in spark discharge experiments or found in meteorites. The observation of a specific organic chemical in any quantity (even as part of a complex mixture) in one of the above sources would justify its classification as “prebiotic”, a substance that supposedly had been proved to be present on the early Earth. Once awarded this distinction, the chemical could then be used in pure form, in any quantity, in another prebiotic reaction. The products of such a reaction would also be considered “prebiotic” and employed in the next step in the sequence.

The use of reaction sequences of this type (without any reference to the origin of life) has long been an honored practice in the traditional field of synthetic organic chemistry. My own PhD thesis advisor, Robert B.

Woodward, was awarded the Nobel Prize for his brilliant syntheses of quinine, cholesterol, chlorophyll and many other substances. It mattered little if kilograms of starting material were required to produce milligrams of product. The point was the demonstration that humans could produce, however inefficiently, substances found in nature. Unfortunately, neither chemists nor laboratories were present on the early Earth to produce RNA.

I will cite one example of prebiotic synthesis, published in 1995 by *Nature* and featured in the *New York Times*. The RNA base cytosine was prepared in high yield by heating two purified chemicals in a sealed glass tube at 100 degrees Celsius for about a day. One of the reagents, cyanoacetaldehyde, is a reactive substance capable of combining with a number of common chemicals that may have been present on the early Earth. These competitors were excluded. An extremely high concentration was needed to coax the other participant, urea, to react at a sufficient rate for the reaction to succeed. The product, cytosine, can self-destruct by simple reaction with water. When the urea concentration was lowered, or the reaction allowed to continue too long, any cytosine that was produced was subsequently destroyed. This destructive reaction had been discovered in my laboratory, as part of my continuing research on environmental damage to DNA. Our own cells deal with it by maintaining a suite of enzymes that specialize in DNA repair.

The exceptionally high urea concentration was rationalized in the *Nature* paper by invoking a vision of drying lagoons on the early Earth. In a published rebuttal, I calculated that a large lagoon would have to be evaporated to the size of a puddle, without loss of its contents, to achieve that concentration. No such feature exists on Earth today.

The drying lagoon claim is not unique. In a similar spirit, other prebiotic chemists have invoked freezing glacial lakes, mountainside freshwater ponds, flowing streams, beaches, dry deserts, volcanic aquifers and the entire global ocean (frozen or warm as needed) to support their requirement that the “nucleotide soup” necessary for RNA synthesis would somehow have come into existence on the early Earth.

The analogy that comes to mind is that of a golfer, who having played a golf ball through an 18-hole course, then assumed that the ball could also play itself around the course in his absence. He had demonstrated the possibility of the event; it was only necessary to presume that some combination of natural forces (earthquakes, winds, tornadoes and floods, for example) could produce the same result, given enough time. No

physical law need be broken for spontaneous RNA formation to happen, but the chances against it are so immense, that the suggestion implies that the non-living world had an innate desire to generate RNA. The majority of origin-of-life scientists who still support the RNA-first theory either accept this concept (implicitly, if not explicitly) or feel that the immensely unfavorable odds were simply overcome by good luck.

## **A Simpler Replicator?**

Many chemists, confronted with these difficulties, have fled the RNA-first hypothesis as if it were a building on fire. One group, however, still captured by the vision of the self-copying molecule, has opted for an exit that leads to similar hazards. In these revised theories, a simpler replicator arose first and governed life in a “pre-RNA world”. Variations have been proposed in which the bases, the sugar or the entire backbone of RNA have been replaced by simpler substances, more accessible to prebiotic syntheses. Presumably, this first replicator would also have the catalytic capabilities of RNA. Because no trace of this hypothetical primal replicator and catalyst has been recognized so far in modern biology, RNA must have completely taken over all of its functions at some point following its emergence.

Further, the spontaneous appearance of any such replicator without the assistance of a chemist faces implausibilities that dwarf those involved in the preparation of a mere nucleotide soup. Let us presume that a soup enriched in the building blocks of all of these proposed replicators has somehow been assembled, under conditions that favor their connection into chains. They would be accompanied by hordes of defective building blocks, the inclusion of which would ruin the ability of the chain to act as a replicator. The simplest flawed unit would be a terminator, a component that had only one “arm” available for connection, rather than the two needed to support further growth of the chain.

There is no reason to presume that an indifferent nature would not combine units at random, producing an immense variety of hybrid short, terminated chains, rather than the much longer one of uniform backbone geometry needed to support replicator and catalytic functions. Probability calculations could be made, but I prefer a variation on a much-used analogy. Picture a gorilla (very long arms are needed) at an immense keyboard connected to a word processor. The keyboard contains not only the symbols used in English and European languages but also a huge

excess drawn from every other known language and all of the symbol sets stored in a typical computer. The chances for the spontaneous assembly of a replicator in the pool I described above can be compared to those of the gorilla composing, in English, a coherent recipe for the preparation of chili con carne. With similar considerations in mind Gerald F. Joyce of the Scripps Research Institute and Leslie Orgel of the Salk Institute concluded that the spontaneous appearance of RNA chains on the lifeless Earth “would have been a near miracle”. I would extend this conclusion to all of the proposed RNA substitutes that I mentioned above.

## Life With Small Molecules

Nobel Laureate Christian de Duve has called for “a rejection of improbabilities so incommensurably high that they can only be called miracles, phenomena that fall outside the scope of scientific inquiry”. DNA, RNA, proteins and other elaborate large molecules must then be set aside as participants in the origin of life. Inanimate nature provides us with a variety of mixtures of small molecules, whose behavior is governed by scientific laws, rather than by human intervention.

Fortunately, an alternative group of theories that can employ these materials has existed for decades. The theories employ a thermodynamic rather than a genetic definition of life, under a scheme put forth by Carl Sagan in the *Encyclopedia Britannica*: A localized region which increases in order (decreases in entropy) through cycles driven by an energy flow would be considered alive. This small-molecule approach is rooted in the ideas of the Soviet biologist Alexander Oparin, and current notable spokesmen include de Duve, Freeman Dyson of the Institute for Advanced Study, Stuart Kauffman of the Santa Fe Institute, Doron Lancet of the Weizmann Institute, Harold Morowitz of George Mason University and the independent researcher Günter Wächtershäuser. I estimate that about a third of the chemists involved in the study of the origin of life subscribe to theories based on this idea. Origin-of-life proposals of this type differ in specific details; here I will try to list five common requirements (and add some ideas of my own).

(1) *A boundary is needed to separate life from non-life.*

Life is distinguished by its great degree of organization, yet the second law of thermodynamics requires that the universe move in a direction in which disorder, or entropy, increases. A loophole, however, allows entropy to decrease in a limited area, provided that a greater increase

occurs outside the area. When living cells grow and multiply, they convert chemical energy or radiation to heat at the same time. The released heat increases the entropy of the environment, compensating for the decrease in living systems. The boundary maintains this division of the world into pockets of life and the nonliving environment in which they must sustain themselves.

Today, sophisticated double-layered cell membranes, made of chemicals classified as lipids, separate living cells from their environment. When life began, some natural feature probably served the same purpose. David W. Deamer of the University of California, Santa Cruz, has observed membrane-like structures in meteorites. Other proposals have suggested natural boundaries not used by life today, such as iron sulfide membranes, mineral surfaces (in which electrostatic interactions segregate selected molecules from their environment), small ponds and aerosols.

*(2) An energy source is needed to drive the organization process.*

We consume carbohydrates and fats, and combine them with oxygen that we inhale, to keep ourselves alive. Microorganisms are more versatile, and can use minerals in place of the food or the oxygen. In either case, the transformations that are involved are called redox reactions. They involve the transfer of electrons from an electron rich (or reduced) substance to an electron poor (or oxidized) one. Plants can capture solar energy directly, and adapt it for the functions of life. Other forms of energy are used by cells in specialized circumstances--for example, differences in acidity on opposite sides of a membrane. Yet others, such as radioactivity and abrupt temperature differences, might be used by life elsewhere in the universe. Here I will consider redox reactions as the energy source.

*(3) A coupling mechanism must link the release of energy to the organization process that produces and sustains life.*

The release of energy does not necessarily produce a useful result. Chemical energy is released when gasoline is burned within the cylinders of my automobile, but the vehicle will not move unless that energy is used to turn the wheels. A mechanical connection, or coupling, is required. Each day, in our own cells, each of us degrades pounds of a nucleotide called ATP. The energy released by this favorable reaction serves to drive processes that are less favorable but necessary for our biochemistry. Linkage is achieved when the reactions share a common intermediate, and the process is speeded up by the intervention of an enzyme. One assumption of the small-molecule approach is that coupled reactions and primitive catalysts sufficient to get life started exist in nature.

(4) *A chemical network must be formed, to permit adaptation and evolution.*

We come now to the heart of the matter. Imagine for example that an energetically favorable redox reaction of a naturally-occurring mineral is linked to the conversion of an organic chemical A to another one B within a compartment. The favorable, energy releasing, entropy-increasing reaction of the mineral drives the A-to-B transformation. I call this key transformation a driver reaction, for it serves as the engine that mobilizes the organization process. If B simply reconverts back to A or escapes from the compartment, we would not be on a path that leads to increased organization. By contrast, if a multi-step chemical pathway – say, B to C to D to A – reconverts B to A, then the steps in that circular process (or cycle) would be favored because they replenish the supply of A, allowing the continuing discharge of energy by the mineral reaction.

If we visualize the cycle as a circular railway line, the energy source keeps the trains traveling around it one way. Each station may also be the hub for a number of branch lines, such as one connecting station D to another station, E. Trains could travel in either direction along that branch, depleting or augmenting the cycle's traffic. Thanks to the continual depletion of A, however, material is drawn from D to A. The resulting depletion of D in turn tends to draw material from E to D. In this way, material is “pulled” along the branch lines into the central cycle, maximizing the energy release that accompanies the driver reaction.

The cycle could also adapt to changing circumstances. As a child, I was fascinated by the way in which water, released from a leaky hydrant, would find a path downhill to the nearest sewer. If falling leaves or dropped refuse blocked that path, the water would back up until another route was found around the obstacle. In the same way, if a change in the acidity or in some other environmental circumstance should hinder a step in the pathway from B to A, material would back up until another route was found. Additional changes of this type would convert the original cycle into a network. This trial-and-error exploration of the chemical “landscape” might also turn up compounds that could catalyze important steps in the cycle, increasing the efficiency with which the network utilized the energy source.

(5) *The network must grow and reproduce.*

To survive and grow, the network must gain material at a rate that compensates for the paths that remove it. Diffusion of network materials out of the compartment into the external world is favored by entropy and will occur to some extent, especially at the start of life when the boundary

is a crude one established by the environment rather than one of the highly effective cell membranes available today after billions of years of evolution. Some side reactions may produce gases, which escape, or form tars, which will drop out of solution. If these processes together should exceed the rate at which the network gains material, then it would be extinguished. Exhaustion of the external fuel would have the same effect. We can imagine, on the early Earth, a situation where many startups of this type occur, involving many alternative driver reactions and external energy sources. Finally, a particularly hardy one would take root and sustain itself.

A system of reproduction must eventually develop. If our network is housed in a lipid membrane, then physical forces may split it, after it has grown enough. (Freeman Dyson has described such a system as a “garbage-bag world” in contrast to the “neat and beautiful scene” of the RNA world.) A system that functions in a compartment within a mineral may overflow into adjacent compartments. Whatever the mechanism may be, this dispersal into separated units protects the system from total extinction by a localized destructive event. Once independent units were established, they could evolve in different ways and compete with one another for raw materials; we would have made the transition from life that emerges from nonliving matter through the action of an available energy source to life that adapts to its environment by Darwinian evolution.

## **Changing the Paradigm**

Systems of the type I have described usually have been classified under the heading “metabolism first”, which implies that they do not contain a mechanism for heredity. In other words, they contain no obvious molecule or structure that allows the information stored in them (their heredity) to be duplicated and passed on to their descendants. However a collection of small items holds the same information as a list that describes the items. For example, my wife gives me a shopping list for the supermarket; the collection of grocery items that I return with contains the same information as the list. Doron Lancet has given the name “compositional genome” to heredity stored in small molecules, rather than a list such as DNA or RNA.

The small molecule approach to the origin of life makes several demands upon nature (a compartment, an external energy supply, a

driver reaction coupled to that supply, and the existence of a chemical network that contains that reaction). These requirements are general in nature, however, and are immensely more probable than the elaborate multi-step pathways needed to form a molecule that can function as a replicator.

Over the years, many theoretical papers have advanced particular metabolism first schemes, but relatively little experimental work has been presented in support of them. In those cases where experiments have been published, they have usually served to demonstrate the plausibility of individual steps in a proposed cycle. The greatest amount of new data has perhaps come from Günter Wächtershäuser and his colleagues at the Technische Universität München. They have demonstrated portions of a cycle involving the combination and separation of amino acids, in the presence of metal sulfide catalysts. The energetic driving force for the transformations is supplied by the oxidation of carbon monoxide to carbon dioxide. They have not yet demonstrated the operation of a complete cycle or its ability to sustain itself and undergo further evolution. A “smoking gun” experiment displaying those three features is needed to establish the validity of the small molecule approach.

The principal initial task is the identification of candidate driver reactions--small molecule transformations (A to B in the example before) that are coupled to an abundant external energy source (such as the oxidation of carbon monoxide or a mineral). Once a plausible driver reaction has been identified, there should be no need to specify the rest of the system in advance. The selected components (including the energy source) plus a mixture of other small molecules normally produced by natural processes (and likely to have been abundant on the early Earth) could be combined in a suitable reaction vessel. If an evolving network were established, we would expect the concentration of the participants in the network to increase and alter with time. New catalysts that increased the rate of key reactions might appear, while irrelevant materials would decrease in quantity. The reactor would need an input device to allow replenishment of the energy supply and raw materials, and an outlet to permit the removal of waste products and chemicals that were not part of the network.

In such experiments, failures would be easily identified. The energy might be dissipated without producing any significant changes in the concentrations of the other chemicals or the chemicals might simply be converted to a tar, which would clog the apparatus. A success might

demonstrate the initial steps on the road to life. These steps need not duplicate those that took place on the early Earth. It is more important that the general principle be demonstrated and made available for further investigation. Many potential paths to life may exist, with the choice dictated by the local environment.

An understanding of the initial steps leading to life would not reveal the specific events that led to the familiar DNA-RNA-protein-based organisms of today. However, because we know that evolution does not anticipate future events, we can presume that nucleotides first appeared in metabolism to serve some other purpose, perhaps as catalysts or as containers for the storage of chemical energy (the nucleotide ATP still serves this function today). Some chance event or circumstance may have led to the connection of nucleotides to form RNA. The most obvious function of RNA today is to serve as a structural element that assists in the formation of bonds between amino acids in the synthesis of proteins. The first RNAs may have served the same purpose, but without any preference for specific amino acids. Many further steps in evolution would be needed to “invent” the elaborate mechanisms for replication and specific protein synthesis that we observe in life today.

If the general small-molecule paradigm were confirmed, then our expectations of the place of life in the universe would change. A highly implausible start for life, as in the RNA-first scenario, implies a universe in which we are alone. In the words of the late Jacques Monod, *“The universe was not pregnant with life nor the biosphere with man. Our number came up in the Monte-Carlo game”*. The small-molecule alternative, however, is in harmony with the views of biologist Stuart Kauffman: *“If this is all true, life is vastly more probable than we have supposed. Not only are we at home in the universe, but we are far more likely to share it with unknown companions”*.

Robert Shapiro

Professor emeritus of chemistry and senior research scientist at New York University. He is author or co-author of over 125 publications, primarily in the area of DNA chemistry. In particular, he and his co-workers have studied the ways in which environmental chemicals can damage our hereditary material, causing changes that can lead to mutations and cancer. In 2004, he was awarded the Trotter Prize in Information, Complexity and Inference. Shapiro has written four books for the general public: *Life Beyond Earth* (with Gerald Feinberg); *Origins, a Skeptic's Guide to the Creation of Life on Earth*; *The Human Blueprint* (on the effort to read the human genome); and *Planetary Dreams* (on the search for life in our Solar System).